

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 63-068591

(43)Date of publication of application : 28.03.1988

(51)Int.Cl.

C07F 9/40
A61K 31/675

(21)Application number : 61-213412

(71)Applicant : NISSAN CHEM IND LTD

(22)Date of filing : 10.09.1986

(72)Inventor : SETO KIYOTOMO
SAKOTA RYOZO
MATSUMOTO HIROO
KAMIKAWAJI MASUMASA
TANAKA SAKUYA

(54) OPTICALLY ACTIVE DIHYDROPYRIDINE-5-PHOSPHONIC ACID ESTER

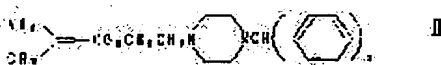
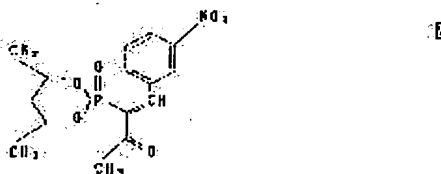
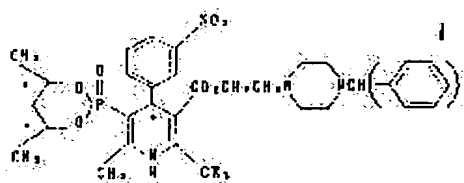
(57)Abstract:

NEW MATERIAL: The compound of formula I (two methyl groups substituted to 4 and 6-sites of dioxaphospholinane ring take mutually transconfiguration) giving levorotatory optical rotation in optical isomers caused by the 4-asymmetric carbon of dihydropyridines and its salt.

EXAMPLE: (+)-5-[(4R,6R)-4,6-dimethyl-1,3,2-dioxaphospholinan-2-yl]-1,4-dihydro-2, 6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-3-pyridinecarboxylic acid 4-diphenylmethyl-1- piperazinoethyl ester P-oxide dihydrochloride.

USE: A vasodilator.

PREPARATION: The compound of formula II is made to react with the compound of formula III.



⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭63-68591

⑤ Int. Cl. 1

C 07 F 9/40
A 61 K 31/675

識別記号

ABR

厅内整理番号

J - 6917-4H
7252-4C

④公開 昭和63年(1988)3月28日

審査請求 未請求 発明の数 5 (全 9 頁)

④発明の名称 光学活性なジヒドロピリジノー５－ホスホン酸エステル

②特 照 昭61-213412

出 願 昭61(1986)9月10日

⑦発 明 者 瀬 戸 淨 智 千葉県船橋市坪井町722番地1 日産化学工業株式会社中央研究所内

⑦発 明 者 迫 田 良 三 千葉県船橋市坪井町722番地1 日産化学工業株式会社中央研究所内

⑦発 明 者 松 本 浩 郎 千葉県船橋市坪井町722番地 1 日産化学工業株式会社中央研究所内

⑦発 明 者 上 川 路 益 昌 千葉県船橋市坪井町722番地1 日産化学工業株式会社中央研究所内

⑦発明者 田中 作 彌 埼玉県南埼玉郡白岡町大字白岡1470 日産化学工業株式会社生物化学研究所内

⑦出願人 日産化学工業株式会社 東京都千代田区神田錦町3丁目7番地1

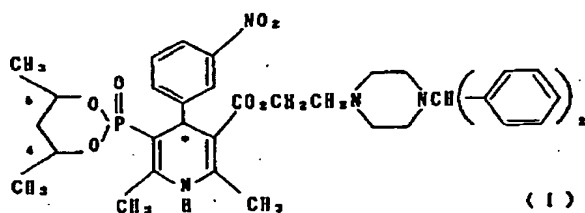
明 細 書

1. 発明の名称

光学活性なジヒドロピリジン-5-ホスホン酸エステル

2. 特許請求の範囲

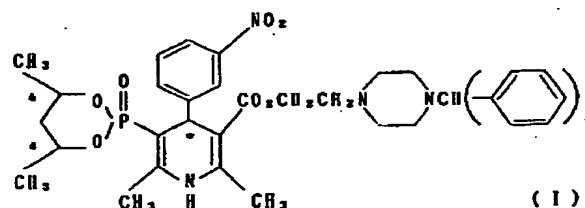
(1) 式 (I)



(式中、ジオキサホスホリナン環の 4, 6 位に置換されている 2 個のメチル基は互いにトランスの配位になっている。)

で表わされる化合物であつて、ジヒドロビリジン型の4位の不斉炭素にもとづく光学異性体のうち、左旋性の旋光度を与える化合物およびその薬理学的に許容される型。

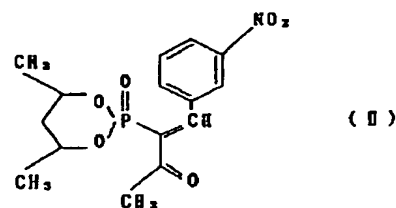
(2) 式 (1)



(式中、ジオキサホスホリナン環の 4, 6 位に置換されている 2 個のメチル基は互いにトランスの配位になっている。)

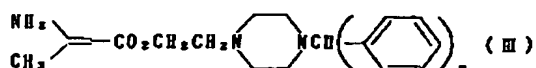
により変わされる化合物を含有することを特徴とする血管拡張剤。

(3) 式 (II)

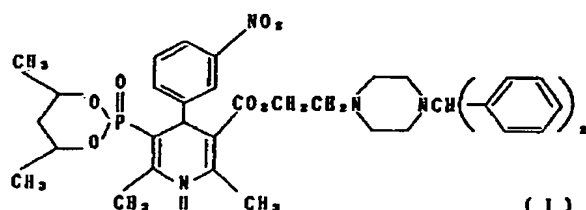


(式中、ジオキサホスホリナン環の 4, 6 位に置換されている 2 個のメチル基は互いにトランスの配位になっている。)

により表わされる化合物に式 (Ⅲ)



により表わされる化合物を反応せしめることを特徴とする、式(1)



(式中、ジオキサホスホリナン環の 4, 6 位に置換されている 2 個のメチル基の配位関係は式 (II) と同意味である。)

により変わされる化合物の製法。

(4) 式 (1 - R, R)

(式中、ジオキサホスホリナン環の 4, 6 位に置換されている 2 コのメチル基は (S, S) の配位である。)

により変わされる化合物エタノールに加熱溶解し、冷却して析出物を遠取した後、濾液を乾涸し、乾涸物をアセトンに加熱溶解して、アセトン液から析出せしめることを特徴とする式 (I) -S,S- により変わされる化合物の左旋光性化合物の精製法。

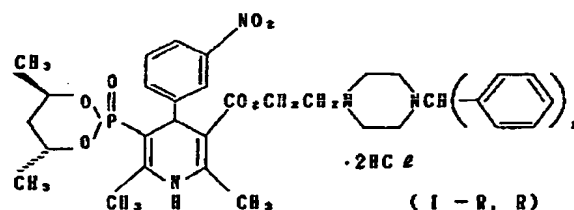
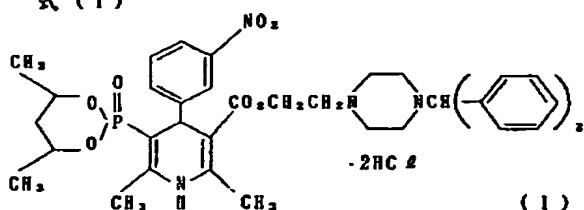
3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、血管拡張作用を有する光学活性な
1,4-ジヒドロピリジン-5-ホスホン酸誘導体、
およびその薬理学的に許容される塩に関する。

(發明の背景)

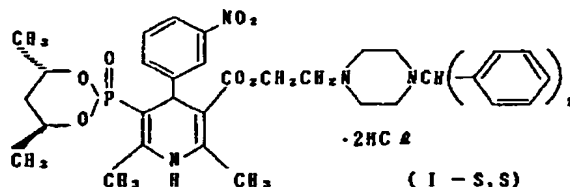
式 (1)



(式中、ジオキサホスホリナン環の 4, 6 位に置換されている 2 コのメチル基は、(R, R) の配位である。)

により表わされる化合物をエタノールに加熱溶解した後冷却して、析出物を取得することと特徴とする式 (I-R, R) により表わされる化合物の左旋光性化合物の精製法。

(5) 式 (I - S. 5)



で表わされる化合物（以下、化合物（I）という。）
は、US 4,576,934（同格の日本特許公開公報、特
開昭61-63688）（文献a）に記載されている化合
物である。

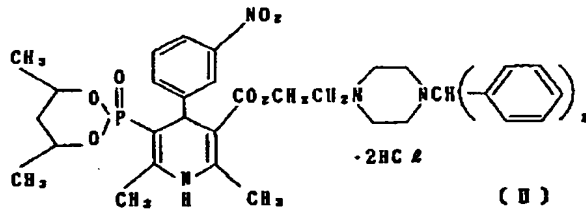
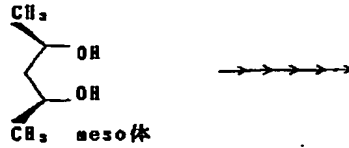
また、化合物(1)は、心拍数にほとんど影響を与えることなく、血圧を緩徐に低下させ、しかもその作用の持続時間が長いという優れた特長を有している。(第73回日本薬理学会関東部会、講演番号A-9('85、10.13発表)〈以下、文献(b)という。〉)

化合物(1)は、3ヶの不斉炭素を有しているので、化合物(1)には、光学的、立体的な異性体が存在し得る。然るに、上記文献(a)と(b)には、これら異性体に就いての記載がない。

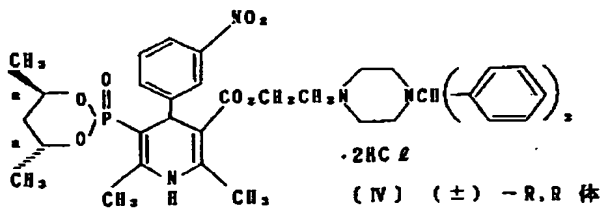
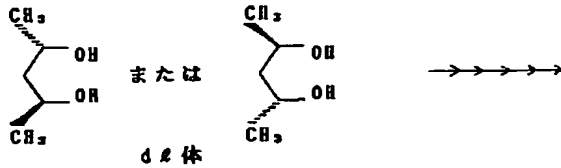
(発明が解決しようとする問題点)

化合物 (I) には、3 個の不斉炭素があるので 8 個の光学異性体の存在が推測される。本発明者らは、meso 体 (R,S 体) と dl 体 (R,R 体、S,S 体混合物) の 2,4-ペンタンジオールを原料として、このうちの 2 つの異性体を合成しその薬理作用を

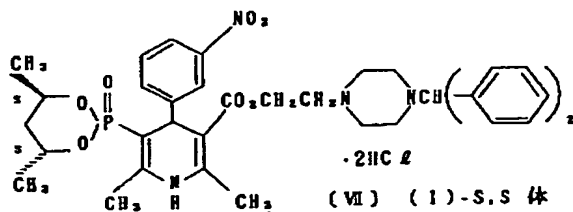
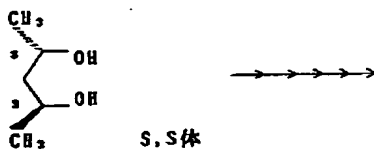
試験したところ、*meso*体から合成した異性体(Ⅱ)のみに強い心臓抑制作用があることが判った。



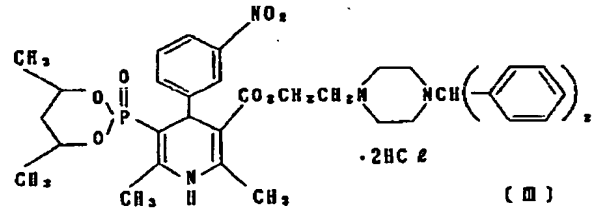
(式(Ⅱ)中、ジオキサホスホリナン環の4, 6位に置換されている2個のメチル基は、互いにシスの配位になっている。)



光学分割
(-)-R,R体(V)
(+)-R,R体(VI)

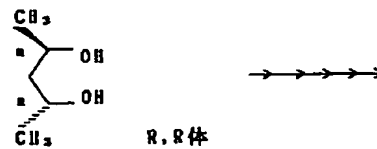


光学分割
(-)-S,S体(VII)
(+)-S,S体(VIII)



(式(Ⅲ)中、ジオキサホスホリナン環の4, 6位に置換されている2個のメチル基は、互いにトランスの配位になっている。)

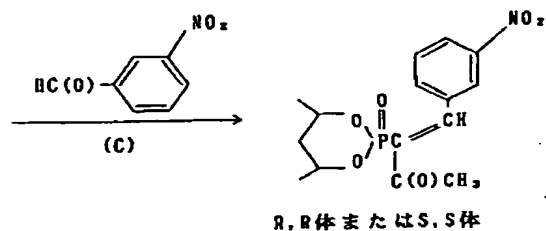
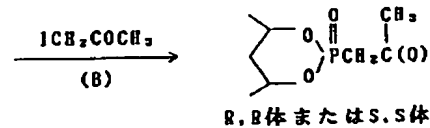
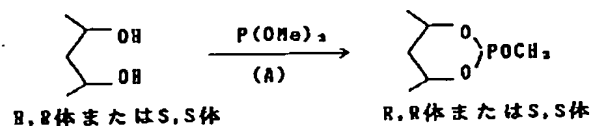
そこで、本発明者らは、よりすぐれた医薬品を探索するためd,l体の全ての光学異性体を合成次いで分割し、その薬理作用を試験したところ、後述する薬理試験結果から明らかなように左旋光性の異性体(V), (Ⅶ)が、右旋光性の異性体(VI), (Ⅷ)に比較して著しくすぐれた効果を有していることを見出して本発明を完成した。



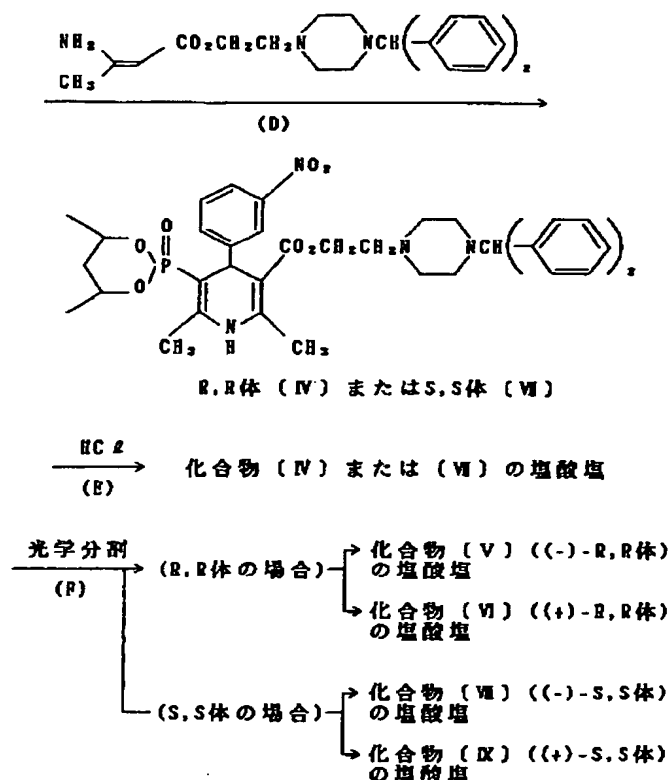
次に、本発明化合物の合成法について説明する。

本発明化合物の合成のステップを下記した。

(下記の各ステップに於て、R,R体の原料からは、R,R体の生成物が、S,S体の原料からは、S,S体の生成物が得られる。)



特開昭63-68591(4)



に塩酸を反応せしめて、化合物 (IV) または (V) の塩酸塩とする (工程(E))。

次いで、それぞれの塩酸塩をエタノールに加熱溶解、冷却すると、R,R体については(-)-体が析出し、S,S体については(+)-体が析出した。それぞれのエタノールからの析出物を取得し、それぞれを必要に応じて、エタノールから再結すれば純度の高い該当の(-)-R,R体または(+)-S,S体が得られた(工程(F))。

エタノールからの析出物を取得した後のそれぞれのエタノール濾液を、減圧下、溶媒を留去、乾溜し、アセトンから再結するとR,R体のアセトン液からは、(+)-R,R体が得られた。また、S,S体のアセトン液からは、(-)-S,S体が得られた。これを更に精製するには、これらアセトンからの再結物をエタノールに溶解、溶媒を減圧下乾溜し、アセトンから再結した。

薬理学的に許容される塩は、薬理学的に不活性な酸との1酸塩または2酸塩を意味する。例として、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、乳酸塩またはコハ

上記工程(A)、(B)、(C)は下述した参考例に準じた常法によって行われる。(C)工程において得られる生成物を精製分離することなしに、次の工程(D)に用いることも可能である。

工程(D)では不活性の溶媒を用いる。

不活性溶媒とは、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノールなどのアルコール系溶媒、1,2-ジメトキシエタン、THFなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素系溶媒、アセトニトリル、ベンズニトリルなどのニトリル系溶媒、DMF、N-メチルピロリドンなどのアミド系溶媒、DMSOやスルホランなどのスルホキシド系溶媒、酢酸エチルやブチロラクトンなどのエステル系溶媒の他にピリジンなども利用することが可能である。

反応は、室温〜200℃の間、好ましくは60〜140℃の間で、1時間〜100時間、好ましくは5時間〜20時間加温することによって行われる。

工程(D)で得られた化合物 (IV) または (V)

ク酸塩を挙げうる。

これらの塩は、例えば上記の方法によって取得した塩酸塩を中和し、該当する酸を添加することにより取得し得る。

本発明化合物は、後記の降圧試験の結果から明らかのように血管拡張作用があるのでは乳動物の狭心症、脳血行障害、高血圧症等の循環器系疾病の治療に有用である。

本発明化合物を、上記治療の目的に使用する場合、この種のジヒドロピリジン類と、薬学的に、または獣医学的に許容可能な希釈剤または担体とからなる薬学的または獣医学的組成物に形成される。

これらの組成物は経口投与に適した形たとえば錠剤またはカプセル剤、経皮投与に適した形たとえば軟膏または湿布剤、吸入剤に適した形たとえばスプレーに適したエアロゾルまたは溶液、非経口投与に適した形たとえば注射剤として使用するのに適した無菌の水溶液剤、または肛門または腔、直腸等内に使用するのに適した坐剤の形で使用する

ることができる。

本発明化合物を含有する上記組成物は、全組成物の重量に対して、本発明化合物を約0.1～99.5%、好ましくは約0.5～95%を含有する。

本発明化合物にまたは本発明化合物を含有する組成物に加えて他の薬学的にまたは獣医学的に活性化化合物を含ませることができる。また、これらの組成物は本発明化合物の複数を含ませることができる。

本発明化合物を含有する薬物の1日当りの投薬量は、治療する症状の種類と程度および個人差（年齢、性別、感受性等）によって差がある。静脈内投与による1日当りの投薬量は、体重1kg当り活性成分0.0001～10mg、好ましくは0.0005～1mgである。経口投与および経皮投与による1日当りの投薬量は同様に、体重1kg当り活性成分0.001～100mgである。また、腹、直腸等内に坐薬の形で投与する場合の1日当りの投薬量は、体重1kg当り活性成分0.001～200mg、好ましくは0.005～100mgである。吸入剤の活性成分

の含有量は0.1～10%好ましくは0.1～2%である。これら1日当りの投薬量を必要に応じて、1日当り2回以上に分けて投与することができる。

本発明化合物を含有する上記組成物は、常法で製造することができ、かつ常用の賦形剤を配合することができる。

（試験例、参考例、実施例、製剤例）

以下に本発明を試験例、参考例、実施例および製剤例によりさらに具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらに制限されるものではない。なお、下記構造式中のPhはフェニル基を意味する。

（試験例）

(I) カルシウム拮抗作用

モルモット摘出盲腸紐を栄養液中に1gの張力をかけてつるし、安定するを待つ。栄養液をカルシウムフリー高カリウム溶液に置換し10～20分後塩化カルシウム10mMを加えて収縮させ、張力が安定してから被検薬を累積的に投与し、50%弛緩させるのに必要な被検薬の濃度 $1D_{50}(M)$ を求めその逆対数根($p1D_{50}$)を算出した。その結果

を表1に記載した。

(2) 降圧作用（静注法）

本発明化合物の血圧降下作用をウレタン- α -クロラロースで麻酔したSHR（自然発生高血圧ラット）を用いて試験した。この試験は、3～5匹のSHRを一群とし、各ラットの大動脈における血圧を観血的に測定した。各化合物は3%ツイーン（tween）80-生理食塩水に溶解し大動脈に注入した。重量と最大降圧率の相関から30%降圧するのに要する薬量 ED_{30} （mg/kg）を求めた。結果を表1に記載した。

(3) 降圧作用（経口法）

本発明化合物をPEG： H_2O = 3：1の溶液に溶解し一群4匹のSHRに経口投与（15mg/kg）した。血圧の測定は、tail-cuff法（夏目製作所、KN-210-1を使用）で行った。

結果は、投与前の血圧に対する降圧率（%）で表わし、表1に記載した。

表1 各試験体の薬理作用

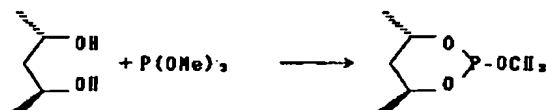
試験体の種類	$\Delta mlg CO$			
	2時間	4時間	6時間	
ED_{30} (mg/kg)	22	23	30	
$p1D_{50}$	8.02	7.12	7.94	46
	(V)	(W)	(M)	(X)

特開昭63-68591(6)

(4) 毒性試験

4週令の雄性ddY系マウス3匹に被検化合物を0.5%—MC水溶液に溶解して1 w/w%溶液とし胃ゾンデで経口投与して7日間観察した。実施例1. (—)-R,R体の化合物は600 mg/kgの投与量においても死亡例を認めなかった。

参考例1.



(+)-(2S,4S)-ペンタン-2,4-ジオール10gとトリメチルホスファイト13.6gを混合し100℃の油浴上で加温する。メタノールの留去が終了したら残渣を減圧下で留去して無色透明な2-メトキシ-(4S,6S)-4,6-ジメチル-1,3,2-ジオキサホスホリナンを得た。bp 70~72℃/1.5 mmHg. 収量7.5g

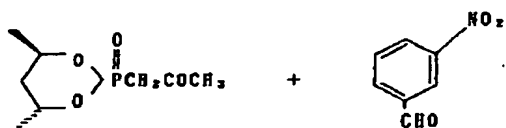
NMR(CDC₂H₂): δ(ppm): 4.8-4.0(2H, m), 3.5(3H, d, J=12Hz), 2.2-1.5(2H, m), 1.45

フィー(展開溶媒: 酢酸エチル: メタノール=9:1(v/v)、Rf値0.4)に付し、目的とする2-アセトニル-(4S,6S)-4,6-ジメチル-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-オキシド4.2gを得た。無色透明な液体。

NMR(CDC₂H₂): δ(ppm): 5.0-4.5(2H, m), 3.1(2H, d, J=23Hz), 3.3(3H, s), 1.95(2H), 1.5(3H, dd, J=6.3Hz, J=0.5Hz), 1.4(3H, dd, J=6.3Hz, J=1.5Hz)

2-メトキシ-(4R,6R)-4,6-ジメチル-1,3,2-ジオキサホスホリナンを出発原料として同様な操作を行なって、2-アセトニル-(4R,6R)-4,6-ジメチル-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-オキシドが得られた。

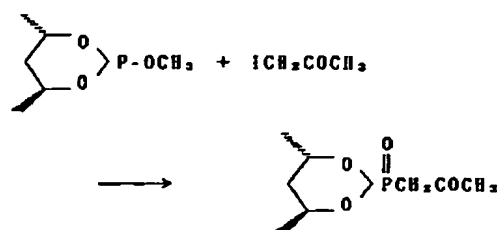
参考例3.



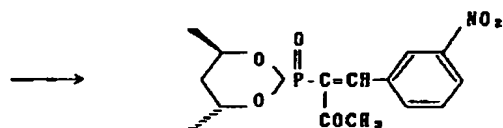
(3H, d, J=7Hz), 1.25(3H, d, J=7Hz)

(-)-(2R,4R)-ペンタン-2,4-ジオールを出発原料として同様な操作を行って、2-メトキシ-(4R,6R)-4,6-ジメチル-1,3,2-ジオキサホスホリナンが得られた。

参考例2.



ヨードアセトン6.2gをベンゼン60 mlに溶解し、80℃の油浴上で加温する。参考例1で得られた2-メトキシ-(4S,6S)-4,6-ジメチル-1,3,2-ジオキサホスホリナン5.5gのベンゼン溶液(20 ml)を10分かけて滴下する。滴下終了後80℃で1時間保ったのち減圧下溶媒を留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ

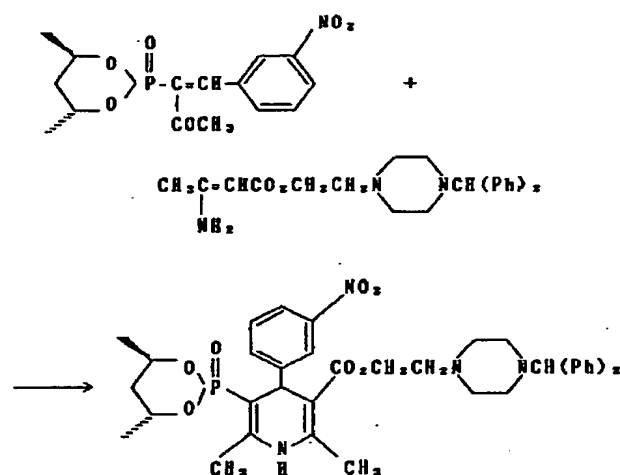


2-アセトニル-(4R,6R)-4,6-ジメチル-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-オキシド3.38gとm-ニトロベンズアルデヒド2.4gをベンゼン15 mlに溶解し、これに0.5 mlのピペリジンを加えて5時間還流した。反応液をシリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒: 酢酸エチル: メタノール=9:1(v/v)、Rf: 値0.4)に付し、目的とする2-(1-アセチル-2-(3-ニトロフェニル)-エチニル)-(4R,6R)-4,6-ジメチル-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-オキシド1.78gを得た。黄色粘稠な液体。
NMR(CDC₂H₂): δ(ppm): 8.5~7.3(5H, m), 5.2~4.4(2H, m), 2.3(3H, s), 2.0(2H, m), 1.55(3H, d, J=6Hz), 1.45(3H, d, J=6Hz)

2-アセトニル-(4S,6S)-4,6-ジメチル-

特開昭63-68591(7)

1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-オキシドを出発原料として同様な操作を行なって、2-(1-アセチル-2-(3-ニトロフェニル)-エテニル)-(4S,6S)-4,6-ジメチル-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-オキシドが得られた。
実施例1.



ル)-エテニル)-(4S,6S)-4,6-ジメチル-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-オキシドを出発原料として同様な操作を行なって、5-((4S,6S)-4,6-ジメチル-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-イル)-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-3-ピリジンカルボン酸 4-ジフェニルメチル-1-ビペラジノエチルエステル P-オキシドが得られた。

(塩酸塩の合成)

上で得られた5-((4R,6R)-4,6-ジメチル-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-イル)-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-3-ピリジンカルボン酸 4-ジフェニルメチル-1-ビペラジノエチルエステル P-オキシド 5.76gをエタノール28.8gに溶解させ3.5%塩酸1.89gを加えたのち、減圧下で溶媒を留去すると黄色粘調な塩酸塩が得られた。このものの旋光度は、 $(\alpha)_D^{25} + 8.9^\circ$ ($c = 1.03$, MeOH)であった。

2-(1-アセチル-2-(3-ニトロフェニル)-エテニル)-(4R,6R)-4,6-ジメチル-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-オキシド 1.7gと3-アミノクロトン酸 4-ジフェニルメチル-1-ビペラジノエチルエステル1.9gをトルエン10mlに溶解して10時間還流した。冷後、反応液をシリカゲルクロマトグラフィー(展開液; 酢酸エチル: メタノール = 9:1 (v/v)、Rf値0.4)に付し、目的とする5-((4R,6R)-4,6-ジメチル-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-イル)-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-3-ピリジンカルボン酸 4-ジフェニルメチル-1-ビペラジノエチルエステル P-オキシド2.3gが得られた。黄色液体。

NMR(CDC₂H₂): δ (ppm): 8.1~7.1(14H,m), 6.2(1H,broads), 4.9~4.1(6H,m), 2.7~2.2(16H,m), 1.75(2H,m), 1.5~1.0(6H,m)

2-(1-アセチル-2-(3-ニトロフェニル)-

(光学分割)

上で得られた塩酸塩を、エタノール43gで2回再結晶すると、(-)-5-((4R,6R)-4,6-ジメチル-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-イル)-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-3-ピリジンカルボン酸 4-ジフェニルメチル-1-ビペラジノエチルエステル P-オキシド 2塩酸塩が得られた。

淡黄色結晶 mp 172-177°

$(\alpha)_D^{25} - 16.8^\circ$ ($c = 0.51$, MeOH)

上の再結晶母液を合わせて減圧下で溶媒を留去し残渣の20倍量(w/w)のアセトンで再結した。得られた淡黄色結晶を再びエタノールに溶解させ減圧下溶媒を留去した。残渣の20倍量のアセトンで再結すると(+)-5-((4R,6R)-4,6-ジメチル-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-イル)-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-3-ピリジンカルボン酸 4-ジフェニルメチル-1-ビペラジノエチルエステル P-オキシド 2塩酸塩が得られた。

特開昭63-68591(8)

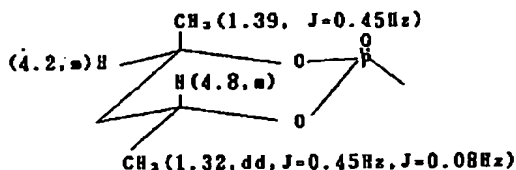
淡黄色結晶 mp 159-164℃

$[\alpha]_D^{25} + 34.8^\circ$ (c = 0.51, MeOH)

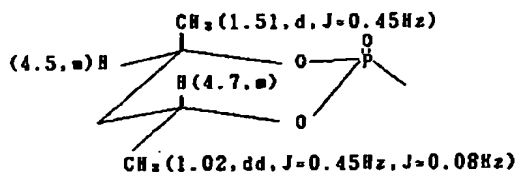
NMR(CDC₂H₅):

各種水素原子の該当NMR値(δ)(ppm)を記載した。

((-)-R,R 体)



((+)-R,R 体)



5-((4S,6S)-4,6-ジメチル-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-イル)-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)

-3-ピリジンカルボン酸 4-ジフェニルメチル-1-ピペラジノエチル P-オキシドを出発原料として同様な操作を行なうと、エタノール液から、(+)-S,S 体が析出し、アセトン液からは(-)-S,S 体が析出した。これらを(+)-S,S 体については、エタノールから再結し、(-)-R,R 体についてはエタノールに溶解、溶媒留去した後アセトンを添加、アセトンから再結して精製した。

(+)-S,S 異性体

淡黄色結晶 mp 172-177℃

$[\alpha]_D^{25} + 16.9^\circ$ (c = 0.52, MeOH)

(-)-S,S 異性体

淡黄色結晶 mp 159-164℃

$[\alpha]_D^{25} - 34.8^\circ$ (c = 0.51, MeOH)

NMR スペクトルは(+)-S,S 異性体が(-)-R,R 異性体のスペクトルに、また(-)-S,S 異性体が(+)-R,R 異性体のスペクトルに全く一致した。

製剤例1:錠剤

成分(1,000錠)

実施例1の(-)-R,R 体の塩酸塩 5.0(g)

乳糖	190.0
コーンスターチ	75.0
微結晶セルロース	25.0
メチルセルロース	3.0
ステアリン酸マグネシウム	2.0
	300.0

上記成分分量を計り、V型混合機に入れ、均一に混合する。この混合粉末を直接打錠法で錠剤とする。一錠当たりの重量は300mgである。

製剤例2:カプセル剤

成分(1,000錠)

実施例1の(-)-R,R 体の塩酸塩	5.0(g)
コーンスターチ	145.0
微結晶セルロース	145.0
ステアリン酸マグネシウム	5.0
	300.0

上記成分分量を計り、V型混合機に入れ、均一に混合する。この混合粉末を硬カプセルに充填する。1カプセル当りの内容物は300mgである。

製剤例3:シロップ剤

成分(2%液)

実施例1の(-)-R,R 体の塩酸塩 2.0(g)

白糖	30.0
グリセリン	5.0
香味剤	0.1
96%エタノール	10.0
p-オキシ安息香酸メチル	0.03

蒸溜水 全量100.0gにする量

白糖および実施例1の化合物の塩酸塩を60gの温水中に溶解した後、冷却後、グリセリンおよびエタノールに溶解した香味剤溶液を加えた。ついでこの混合物に水を加えて全量100.0gにした。

製剤例4:散剤

実施例1の(-)-R,R 体の塩酸塩 1.0(g)

乳糖	88.0
微結晶セルロース	10.0
メチルセルロース	1.0
	100.0

上記の成分分量を計り、V型混合機に入れ均一に混合した。

特開昭63-68591(9)

手続補正書

昭和62年2月9日

特許庁長官 殿

1. 事件の表示

昭和61年特許願第213412号

2. 発明の名称

光学活性なジヒドロピリジン-5-ホスホン酸
エステル

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 (〒101) 東京都千代田区神田錦町3丁目7番地1

名称 (398) 日産化学工業株式会社

代表者 中井 成夫
(電話連絡先 0474-65-1111)



4. 補正の対象

明細書の「発明の詳細な説明」の欄

5. 補正の内容

(1) 明細書第19頁第3行の「溶解」を「懸濁」
に訂正する。

(2) 明細書第19頁第3行の「溶液」を「液」に
訂正する。

(3) 明細書第27頁第3行の「NMR (CDC #3)」の
前に、「遊離アミンの」を挿入する。

(4) 明細書第28頁第6行の「R,R」を「S,S」
に訂正する。

(5) 明細書第28頁下から第6行の「NMR」の前
に、「遊離アミンの」を挿入する。

万式
審査

